



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE  
CANTABRIA

## **GRADO EN MEDICINA**

### **TRABAJO FIN DE GRADO**

**Epidemiología actual y curso clínico de la hepatitis A en  
Cantabria**

Epidemiological and clinical characteristics of hepatitis A  
in Cantabria

**Autor:** D<sup>a</sup>. María Fernández González

**Director/es:**

**D. Emilio Fábrega García**

**D. José Ignacio Fortea Ormaechea**

**Santander, Junio 2019**

## ÍNDICE

|   |    |
|---|----|
| RESUMEN .....   | 3  |
| ABSTRACT .....  | 3  |
| INTRODUCCIÓN .....  | 4  |
| OBJETIVOS.....  | 6  |
| METODOLOGÍA .....   | 7  |
| Diseño del estudio .....  | 7  |
| Población de estudio .....  | 7  |
| Definición de grupos.....   | 7  |
| Periodo de estudio .....  | 7  |
| Variables .....   | 7  |
| Recogida de datos .....   | 8  |
| Análisis estadístico .....  | 8  |
| Aspectos éticos .....   | 8  |
| RESULTADOS .....  | 10 |
| DISCUSIÓN .....   | 12 |
| CONCLUSIONES .....  | 14 |
| APÉNDICE .....  | 15 |
| AGRADECIMIENTOS.....  | 15 |
| BIBLIOGRAFÍA.....   | 16 |
| FIGURAS .....   | 18 |
| Figura 1. Características del virus de la hepatitis A. ....   | 18 |
| Figura 2. Distribución geográfica del virus de la hepatitis A. ....                                       | 19 |
| Figura 3. Número de casos de hepatitis aguda A por 100.000 personas-año.....                              | 20 |
| Figura 4. Número de casos al mes de hepatitis aguda A .....   | 21 |
| TABLAS.....   | 22 |
| Tabla 1. Características clínicas y epidemiológicas de la hepatitis aguda A. ....                         | 22 |
| Tabla 2. Perfil bioquímico de la hepatitis aguda A .....  | 24 |
| Tabla 3. Características clínico-epidemiológicas de la hepatitis aguda A de acuerdo con su gravedad ..... | 25 |
| Tabla 4. Perfil bioquímico de la hepatitis aguda A según gravedad .....                                   | 27 |
| Tabla 5. Regresión logística multivariante de los factores asociados a hepatitis aguda grave.....         | 28 |

## RESUMEN

**Introducción:** Desde junio de 2016 se han producido brotes de hepatitis aguda A en diversos países europeos, afectando principalmente a hombres que tienen sexo con hombres (HSH). El objetivo del presente trabajo fue valorar su impacto en Cantabria.

**Pacientes y métodos:** Se recogieron retrospectivamente todos los casos de hepatitis A diagnosticados en Cantabria entre enero de 2013 y septiembre de 2018. Se compararon dos periodos (enero 2013-mayo 2016 y junio 2016-septiembre 2018).

**Resultados:** Se diagnosticaron un total de 156 casos, objetivándose un aumento de la incidencia a partir de octubre de 2016. Con respecto al periodo 2013-2016, se observó una mayor proporción de varones (50 vs. 84,5%;  $p = 0,012$ ), y una tendencia a una mayor presencia de infecciones de transmisión sexual previa o concomitante (0 vs 20,9%, NS). Los casos en el periodo 2016-2018 afectaron a HSH en el 69%. Todos los casos de hepatitis grave ocurrieron en este último periodo. Las cifras de AST, albúmina y bilirrubina fueron las únicas variables predictoras de gravedad en el análisis multivariante.

**Conclusiones:** Nuestros resultados reafirman el elevado impacto del brote epidémico en Cantabria y ponen de relieve la necesaria optimización de las actuales medidas de prevención contra el VHA.

**Palabras claves:** hepatitis A, brote epidémico, medidas de prevención

## ABSTRACT

**Background and aims:** Since June of 2016 several outbreaks of acute hepatitis A (AHA) have occurred in many European countries, mainly among men who have sex with men (MSM). The aim of this investigation was to analyze its impact in Cantabria.

**Patients and methods:** All cases of AHA diagnosed in Cantabria between January 2013 and September 2018 were retrospectively collected. Two periods were compared (January 2013-May 2016 and June 2016-September 2018).

**Results:** 156 AHA cases were diagnosed, being October 2016 the moment when the incidence increased significantly. Regarding the 2013-2016 period, a greater proportion of males was observed (50 vs 84,5%,  $p = 0,012$ ) and a tendency to a greater presence of previous or concomitant sexual transmission infections (0 vs 20,9% NS). Period 2016-2019 showed 69% MSM. All cases of severe hepatitis A occurred in this last period. AST, albumin and bilirubin parameters were the only severe predictors in the multivariate analysis.

**Conclusions:** Our results reaffirm the high impact of the epidemic outbreak in Cantabria and highlight the need to improve the current prevention measures against HAV.

**Key words:** hepatitis A virus, outbreaks, preventive measures

## INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis A (VHA) es un virus ARN perteneciente al género *heparnavirus*, dentro de la familia *Picornaviridae*, y está constituido por una nucleocapside icosaédrica no recubierta de 27 nm que expresa un único antígeno (HAAg) y su genoma contiene una cadena de ARN lineal de 7474 nucleótidos de longitud que codifica 4 proteínas estructurales y 7 no estructurales (Figura 1). Se transmite principalmente vía fecal-oral, ya sea por contacto persona-persona o por la ingesta de agua o alimentos contaminados. Su alta resistencia a condiciones ambientales extremas facilita su propagación (1). Posee una distribución mundial y constituye una de las causas más frecuentes de hepatitis aguda en el mundo. La desigual incidencia entre países está relacionada con el nivel de desarrollo socio-sanitario, siendo altamente prevalente en aquellos con pobres condiciones de salubridad (2) (Figura 2). Produce una hepatitis aguda autolimitada que rara vez da lugar a un fallo hepático agudo (0,35%) y nunca evoluciona a la cronicidad. La probabilidad de que la hepatitis sea sintomática y/o grave aumenta con la edad y en personas con hepatopatía previa. El diagnóstico se basa en la detección en sangre de anticuerpos IgM (infección actual) o IgG (infección pasada) dirigidos frente al VHA. Otro método menos utilizado para el diagnóstico de infección aguda es la detección del ARN en sangre mediante RT-PCR. El tratamiento se basa en el control de la sintomatología sin existir un tratamiento específico (1, 2).

A diferencia de los países en vías de desarrollo donde existe una alta endemicidad y la mayoría de los individuos se infectan en la infancia y presentan una hepatitis asintomática o subclínica, en los países desarrollados las buenas condiciones de saneamiento e higiene mantenidas durante décadas han provocado una baja endemicidad relacionadas con una clara reducción de la circulación viral. En estas poblaciones, los individuos alcanzan la adolescencia y edad adulta sin inmunidad, lo que favorece la aparición de brotes epidémicos en los que el curso clínico de la hepatitis es con más frecuencia sintomática y grave (2-4). Estos brotes suelen afectar a determinados grupos de riesgo en los que la Organización Mundial de la Salud recomienda la vacunación sistemática (5): poblaciones con bajo nivel socioeconómico, viajeros a zonas endémicas, usuarios de drogas por vía parenteral, receptores de hemoderivados, personal de guarderías infantiles, familiares o cuidadores en contacto directo con enfermos de hepatitis A, personal de laboratorio en contacto con el VHA, o hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH). Esta última población de riesgo ha estado implicada en el brote epidémico de hepatitis A acontecido en Europa (6-14) y otras partes de mundo desde junio 2016, incluido los Estados Unidos de América (15-18). Así, de acuerdo con el último informe del European Centre for Disease Prevention and Control, entre junio de 2016 y agosto de 2018, 22 países europeos notificaron 4.475 casos confirmados de brotes de hepatitis A asociados con este brote, el cual alcanzó su pico máximo en marzo de 2017. En comparación con el mismo periodo de tiempo entre 2012 y 2015, estas cifras suponen un incremento en la incidencia de más del doble (19)

En España, los datos publicados hasta la fecha en Asturias (11) y Cataluña (10) confirman el impacto del brote epidémico por el VHA en estas comunidades autónomas. El presente trabajo pretende ampliar estos datos epidemiológicos nacionales mediante el estudio de la epidemiología y curso clínico de la hepatitis A en Cantabria durante los últimos 5 años.

## **OBJETIVOS**

Los objetivos del presente trabajo han sido analizar la epidemiología y características clínicas de la hepatitis A en Cantabria entre los años 2013 y 2018, y determinar el posible impacto epidemiológico en Cantabria de los brotes epidémicos por el VHA acontecidos en distintos países de Europa desde junio de 2016.

## METODOLOGÍA

### Diseño del estudio

Estudio observacional retrospectivo

### Población de estudio

Se incluyeron a todos los pacientes diagnosticados de hepatitis aguda A desde el 1 de enero de 2013 hasta el 19 de septiembre de 2018 en Cantabria.

### Definición de grupos

- Diagnóstico de Hepatitis aguda A: se basó en la presencia de niveles de alanina aminotransferasa (ALT)  $> 10 \times$  límite superior de la normalidad (LSN) y de anti-VHA IgM positiva.
- Hepatitis aguda grave (HAG): cuando la actividad de protrombina fue  $< 50\%$  y/o el INR  $> 1,5$ , tras la administración de vitamina K.
- Insuficiencia hepática aguda (IHA) cuando además de una actividad de protrombina  $< 50\%$  y/o el INR  $> 1,5$  se asoció la presencia de encefalopatía hepática.

### Periodo de estudio

De cara a valorar el impacto epidemiológico y clínico de los brotes epidémicos por el VHA acontecidos en Europa desde junio del 2016, se distinguieron dos periodos:

- Primer periodo: del 1 enero de 2013 al 31 de mayo de 2016.
- Segundo periodo: del 1 de junio de 2016 al 19 de septiembre de 2018.

### Variables

1. Variables clínicas: presentación clínica, gravedad de la hepatitis, manifestaciones extrahepáticas (crioglobulinemia mixta, vasculitis, glomerulonefritis, artritis, miocarditis, neuritis óptica, mielitis transversa, anemia aplásica, anemia hemolítica autoinmune, microangiopatía trombótica), otras enfermedades de transmisión sexual (ETS) previas o concomitantes, enfermedad hepática crónica previa, necesidad de ingreso hospitalario, de trasplante hepático, fallecimiento, y tiempo hasta normalización del perfil hepático.
2. Variables epidemiológicas: edad, sexo, ratio hombre/mujer (de cara a utilizarlo como marcador subrogado de práctica sexual entre hombres solo se incluyeron pacientes  $> 15$  años), raza, país de nacimiento, viajes a zonas endémicas en las 6 semanas previas, orientación sexual, modo de transmisión y foco de infección, vacunación previa para el VHA
3. Variables analíticas: serología de virus hepatotropos (HBsAg, anti-HBc IgM, anti-VHC y anti-VHE IgM), serología de lúes, gonococo, VIH, y Clamidia, cifras más elevadas de ALT, AST, Fosfatasa alcalina, GGT, bilirrubina, hemoglobina, leucocitos totales, y creatinina, y niveles más bajos de actividad de protrombina, INR, albúmina, plaquetas y filtrado glomerular.

4. Variables radiológicas: se recogieron la presencia o ausencia de signos de hepatopatía crónica, ascitis, circulación colateral o trombosis del eje esplácnico descritos en las pruebas de imagen realizadas (p. ej. Ecografía abdominal).

### **Recogida de datos**

Para obtener los datos de los pacientes se recurrió a la historia clínica electrónica, haciendo uso tanto de la historia escaneada antigua como de la información recogida en el programa Altamira. Los documentos fuente fueron la historia clínica y los informes de pruebas complementarias. Las cifras oficiales de la población de Cantabria para el cálculo de la incidencia anual de hepatitis aguda A se obtuvieron a través del Instituto Nacional de Estadística. Se creó una base en Excel con todas las variables previamente descritas. Los datos identificativos de los pacientes estuvieron disociados y codificados mediante un código interno que impidió identificar directamente a los pacientes. Solamente se incluyó la información relevante para el objetivo del estudio y sólo fue accesible a los investigadores del estudio a través de una clave secreta.

### **Análisis estadístico**

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico en función de su distribución normal o no, valorada por la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Las variables cualitativas se expresaron como valor absoluto y proporción. Las comparaciones entre grupos se realizaron con la prueba t de Student no apareada, o la prueba exacta de Fisher. La asociación ajustada con el desarrollo de hepatitis aguda grave se evaluó mediante un análisis de regresión logística con eliminación retrógrada, en el cual se introdujeron variables relacionadas con su desarrollo ( $P < 0,1$ ) en un análisis univariado. El número máximo de variables incluidas en el análisis multivariante fue de 1 por cada 5 eventos (i.e. hepatitis aguda grave). La fuerza de la asociación de cada variable se estimó mediante el Odds ratio (OR) con su intervalo de confianza (IC) del 95%. El análisis estadístico se realizó con IBM SPSS Statistics v22.0 para Mac (IBM Corp, Armonk, NY).

### **Aspectos éticos**

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes, se ajustaron a lo dispuesto en la normativa aplicable (Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). En todo momento se siguieron los postulados de Buenas Prácticas Clínicas y las convenciones internacionales sobre la protección de los individuos en investigación clínica (Declaración de Helsinki y posteriores actualizaciones). La participación en este estudio no supuso riesgo adicional alguno para los pacientes, ya que se desarrolló a partir de la información procedente de las historias clínicas de los pacientes. Dado el carácter retrospectivo del estudio (el periodo de observación es anterior a la inclusión del paciente en el estudio), no se requirió solicitar un consentimiento informado a los sujetos que se incluyeron en el proyecto.



Las actividades del estudio como la redacción del protocolo, el diseño del CRD, la inclusión de los datos de los pacientes y el análisis estadístico se realizaron de forma altruista por los investigadores participantes sin obtener prestación económica alguna. Dado que se trató de un estudio retrospectivo las pruebas diagnósticas y los tratamientos que recibieron los pacientes fueron los que les correspondieron por práctica clínica habitual sin que la inclusión en el estudio repercutiera en coste adicional alguno en lo que respecta a su asistencia sanitaria.

## RESULTADOS

### Incidencia de hepatitis aguda A

Desde el 1 de enero de 2013 hasta el 19 de septiembre de 2018 se diagnosticaron 156 casos de hepatitis aguda A en Cantabria. De estos 156 pacientes, ocho se diagnosticaron durante el primer periodo del estudio (enero 2013-mayo 2016), y los restantes 148 en el segundo periodo (junio 2016-septiembre 2018). Tal y como se refleja en la Figura 3, este aumento de la incidencia en el segundo periodo vino acompañado de un aumento del ratio hombre-mujer. El pico máximo de incidencia aconteció en febrero de 2018, con otros dos picos de menor intensidad en febrero y junio de 2017 (Figura 4).

### Características clínicas y epidemiológicas de la hepatitis aguda A

La Tabla 1 recoge las características clínicas y epidemiológicas de la población total y de la población correspondiente a cada periodo del estudio. En la cohorte global la presentación clínica más frecuente fue la hepatitis icterica (84%), requiriendo ingreso hospitalario 34 pacientes (22%) y atención en Urgencias otros 27 (17,3%). Ningún paciente desarrolló manifestaciones extrahepáticas o una hepatitis autoinmune posterior, ni presentaron ascitis, circulación colateral o trombosis del eje esplácnico valorado con la ecografía abdominal realizada en la mayor parte de los pacientes (77%).

Con respecto al periodo enero 2013-mayo 2016, se observó una mayor proporción de varones (50,0 vs. 84,5 %;  $p = 0,012$ ), y una mayor tendencia a desarrollar hepatitis aguda grave (0 vs 12,9%,  $p=0,598$ ) en los pacientes del periodo junio 2016-septiembre 2018. El mecanismo de transmisión solamente fue reflejado en 59 pacientes de este segundo periodo, siendo los más frecuentes el contacto con una persona infectada ( $n=28$ ; 48,3%) y la vía sexual ( $n=28$ ; 48,3%). De los pacientes infectados por esta última vía 12 (42,9%) y 26 (96,3%) habían tenido una ETS previa o concomitante y reconocían una orientación sexual homosexual (todos ellos varones), respectivamente. En los restantes 19 pacientes con ETS previa o concomitante no se reflejó en la historia clínica la vía de transmisión. No hubo diferencias clínicamente significativas entre los pacientes de ambos periodos en ninguno de los parámetros analíticos evaluados (Tabla 2). La mediana de tiempo para la normalización del perfil hepático fue superior en el segundo periodo, pero sin alcanzar la significación estadística (12,6 vs 20,0;  $p=0,843$ ).

### Características clínicas y epidemiológicas según gravedad de la hepatitis A

Dieciocho pacientes (11,5%), todos procedentes del segundo periodo, desarrollaron una hepatitis aguda A grave (Tabla 3). Ninguno de estos pacientes desarrollo insuficiencia hepática aguda, falleció, requirió trasplante hepático ni presentó serología positiva para el virus de la hepatitis C. En comparación con las hepatitis no graves, estos pacientes tenían más edad, y presentaron unas cifras más altas de bilirrubina y transaminasas, y más bajas de albúmina y fosfatasa alcalina (Tabla

4). En el análisis multivariante, las únicas variable predictoras de gravedad fueron la AST, la albúmina, y la bilirrubina (tabla 5).

## DISCUSIÓN

El presente trabajo ha evaluado la epidemiología y características clínicas de la hepatitis A en Cantabria entre los años 2013 y 2018 y ha analizado el impacto sobre ella del brote epidémico de hepatitis aguda A acontecido en Europa desde junio de 2016 (19). Los resultados confirman un aumento significativo de la incidencia de hepatitis A a partir de esa fecha, lo que traduce el carácter internacional de este fenómeno, distinguiéndose claramente dos periodos que difieren no solo en el número de casos, sino también en sus características clínicas. De esta manera, en este segundo periodo los casos parecen afectar predominantemente a HSH y con frecuencia son graves y/o requieren ingreso hospitalario. Estos datos reafirman el elevado impacto del brote epidémico en España y ponen de relieve la necesaria optimización de las actuales medidas de prevención contra el VHA.

Los primeros casos de hepatitis aguda A en Cantabria tras el inicio del brote epidémico europeo se diagnosticaron a partir del último trimestre del año 2016, presentando posteriormente tres picos de incidencia, los dos primeros en febrero y junio de 2017, y el último y más importante en febrero de 2018. Este patrón demuestra un desfase temporal respecto a los brotes ocurridos en el resto de Europa donde el pico máximo se alcanzó en marzo de 2017, presentando posteriormente un descenso progresivo (19). A pesar de no permitir una comparación directa con nuestros resultados, los datos publicados en Asturias hasta diciembre de 2017 también sugieren este desfase temporal al diagnosticarse el grueso de los pacientes más allá de marzo de 2017 (11). De forma similar a lo ocurrido en otros países europeos (6-9, 12-14) y en las comunidades autónomas de Asturias y Cataluña (10, 11), nuestros datos sugieren que el colectivo más afectado en el periodo junio 2016-septiembre 2018 fue los HSH. El hecho de que el mecanismo de transmisión solamente fuera reflejado en 58 pacientes de este segundo periodo impide avalar esta afirmación. No obstante, el ratio hombre-mujer elevado (un marcador subrogado de HSH), la predominancia de la orientación sexual homosexual en los varones y la alta prevalencia de ETS previa o concomitante en estos pacientes apoyan la anterior aseveración. La afectación de otros colectivos más allá del HSH queda también reflejado por la frecuente transmisión intrafamiliar.

Es importante resaltar la frecuente necesidad de asistencia sanitaria hospitalaria que lleva aparejada la hepatitis A, de manera que hasta el 40% de los pacientes de ambos periodos acudieron a Urgencias, y más de la mitad de los del segundo periodo requirieron ingreso hospitalario. Otros estudios han aportado resultados similares (10-12). Dicho ingreso está condicionado tanto por la sintomatología acompañante como por la gravedad de la hepatitis, ya que ésta solo fue grave en un 13% de los pacientes, todos del segundo periodo. A diferencia de otras series en los que la edad o la presencia de hepatopatía crónica se asociaran a la gravedad de la misma (2), las únicas variables predictoras de gravedad fueron la AST, la albúmina, y la bilirrubina. Esto se explica por la población relativamente joven en nuestro estudio y la práctica ausencia de pacientes con hepatopatía crónica existente en nuestra cohorte. Todo ello pone de relieve los enormes costes sanitarios directos e indirectos (p. ej. bajas laborales) asociados a la hepatitis A y la necesidad de intensificar los programas de vacunación y de educación sanitaria en las poblaciones de riesgo tales como los HSH. Así, se ha

objetivado una baja prevalencia de inmunidad frente al VHA (39%, y aún menor en población joven) en HSH en países de baja endemicidad como el nuestro (20), y como la ausencia de vacunación previa frente al VHA constituye un factor de riesgo de desarrollar hepatitis aguda A en HSH y VIH positivo durante un brote epidémico (21). La consecución de unos niveles de inmunidad superiores al 70% en HSH mediante un incremento en las tasas de vacunación se ha estimado suficiente para prevenir la expansión epidémica de la infección (22). Por otro lado, la inclusión en el calendario de vacunaciones de la vacuna del VHA (23), tal y como ocurre únicamente en Cataluña, Ceuta y Melilla (24), podría constituir una estrategia adicional para prevenir la expansión del brote no sólo en la población general, sino también en los HSH. De esta manera, en el brote epidémico ocurrido en Cataluña, se pudo observar cómo solo dos de los 11 pacientes menores de 30 años no eran originarios de Cataluña (10).

Nuestro estudio presenta una serie de limitaciones. En primer lugar, el carácter retrospectivo del estudio impidió la recogida completa de variables tan importantes como el modo de transmisión o la vacunación previa del VHA. En segundo lugar, la ausencia de un análisis filogenético del virus impide asegurar la conexión entre el aumento de la incidencia de la hepatitis A en Cantabria con los brotes acontecidos en diversos países europeos. Por último, el análisis del coste económico asociado a la hepatitis A hubiese aportado valiosos datos de cara a evaluar el coste-efectividad de la implementación de la vacunación universal del VHA en nuestra comunidad.

## CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados de nuestro estudio podemos llegar a las siguientes conclusiones:

1. Al igual que en otros países europeos y en los Estados Unidos de América, desde octubre de 2016 se ha producido un incremento de casos de hepatitis aguda A en Cantabria.
2. Estos casos parecen afectar predominantemente a hombres que tienen sexo con otros hombres y con frecuencia son graves y/o requieren ingreso hospitalario.
3. Estos resultados ponen de manifiesto la necesidad de replantear e intensificar los programas de vacunación y de educación sanitaria vigentes.

## APÉNDICE

Este trabajo ha sido aceptado para presentación como póster en el Congreso Nacional de la Sociedad Española de Patología Digestiva que se celebrará en Santander del 13 al 15 de junio.

- Título: Epidemiología y características clínicas de la hepatitis A en Cantabria
- Código: CP033
- Autores: Fernández González M, Fortea JI, Puente A, Cuadrado A, Cabezas J, Llerena S, Ezcurra I, Arias-Loste MT, Huelin P, Iruzubieta P, Sáez López A, Crespo J, Fábrega E.
- <http://sepd.es/congreso>

## AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento a las facilidades dadas por la Universidad de Cantabria para la realización de este Trabajo Fin de Grado con el que cierro mi formación académica como médico. Especial y emotivo reconocimiento por su dedicación, su total disponibilidad y sus sabios consejos a los que han sido mis tutores durante este proceso, el Doctor José Ignacio Fortea Ormaechea y el Doctor Emilio Fábrega García, así como a la Doctora Ana Sáez López del Servicio de Microbiología del HUMV por habernos facilitado la información para realizar el estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

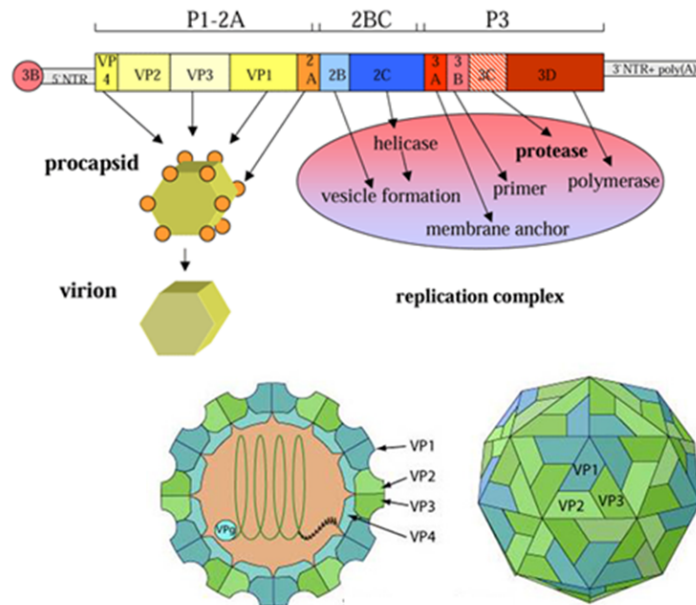
1. Nainan OV, Xia G, Vaughan G, et al. Diagnosis of hepatitis a virus infection: a molecular approach. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(1):63-79.
2. Lemon SM, Ott JJ, Van Damme P, et al. Type A viral hepatitis: A summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention. *J Hepatol.* 2017.
3. Collier MG, Tong X, Xu F. Hepatitis A hospitalizations in the United States, 2002-2011. *Hepatology.* 2015;61(2):481-5.
4. Ly KN, Klevens RM. Trends in disease and complications of hepatitis A virus infection in the United States, 1999-2011: a new concern for adults. *J Infect Dis.* 2015;212(2):176-82.
5. WHO position paper on hepatitis A vaccines: June 2012-recommendations. *Vaccine.* 2013;31(2):285-6.
6. Beebejaun K, Degala S, Balogun K, et al. Outbreak of hepatitis A associated with men who have sex with men (MSM), England, July 2016 to January 2017. *Euro Surveill.* 2017;22(5).
7. Werber D, Michaelis K, Hausner M, et al. Ongoing outbreaks of hepatitis A among men who have sex with men (MSM), Berlin, November 2016 to January 2017 - linked to other German cities and European countries. *Euro Surveill.* 2017;22(5).
8. Charre C, Ramiere C, Roque-Afonso AM, et al. Hepatitis A outbreak in HIV-infected MSM and in PrEP-using MSM despite a high level of immunity, Lyon, France, January to June 2017. *Euro Surveill.* 2017;22(48).
9. Lanini S, Minosse C, Vairo F, et al. A large ongoing outbreak of hepatitis A predominantly affecting young males in Lazio, Italy; August 2016 - March 2017. *PLoS One.* 2017;12(11):e0185428.
10. Rodriguez-Tajes S, Perpignan E, Caballol B, et al. Hepatitis A outbreak in Barcelona among men who have sex with men (MSM), January-June 2017: A hospital perspective. *Liver Int.* 2018;38(4):588-93.
11. Fraile M, Barreiro Alonso E, de la Vega J, et al. Acute hepatitis due to hepatitis A virus during the 2017 epidemic expansion in Asturias. Spain. *Med Clin (Barc).* 2019;152(10):391-4.
12. Boucher A, Meybeck A, Alidjinou K, et al. Clinical and virological features of acute hepatitis A during an ongoing outbreak among men who have sex with men in the North of France. *Sex Transm Infect.* 2019;95(1):75-7.
13. Alberts CJ, Boyd A, Bruisten SM, et al. Hepatitis A incidence, seroprevalence, and vaccination decision among MSM in Amsterdam, the Netherlands. *Vaccine.* 2019;37(21):2849-56.



14. Bradley-Stewart A, Smith-Palmer A, Hawkins G, et al. Hepatitis A-2017 an unusual year in Scotland. *J Clin Virol.* 2019;115:1-4.
15. Chen GJ, Lin KY, Hung CC, et al. Hepatitis A Outbreak Among Men Who Have Sex With Men in a Country of Low Endemicity of Hepatitis A Infection. *J Infect Dis.* 2017;215(8):1339-40.
16. Rivas V, Barrera A, Pino K, et al. Hepatitis A outbreak since November 2016 affecting men who have sex with men (MSM) in Chile connected to the current outbreak in MSM in Europe, situation up to October 2017. *Euro Surveill.* 2018;23(9).
17. Gozlan Y, Bar-Or I, Rakovsky A, et al. Ongoing hepatitis A among men who have sex with men (MSM) linked to outbreaks in Europe in Tel Aviv area, Israel, December 2016 - June 2017. *Euro Surveill.* 2017;22(29).
18. Foster MA, Hofmeister MG, Kupronis BA, et al. Increase in Hepatitis A Virus Infections - United States, 2013-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(18):413-5.
19. European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological update: Hepatitis A outbreak in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men. 14 September 2018.
20. Weerakoon AP, Chen MY, Read TR, et al. Immunity to hepatitis A when outbreaks of infection in men who have sex with men (MSM) are rare. *Vaccine.* 2012;30(23):3430-4.
21. Chen GJ, Lin KY, Sun HY, et al. Incidence of acute hepatitis A among HIV-positive patients during an outbreak among MSM in Taiwan: Impact of HAV vaccination. *Liver Int.* 2018;38(4):594-601.
22. Regan DG, Wood JG, Benevent C, et al. Estimating the critical immunity threshold for preventing hepatitis A outbreaks in men who have sex with men. *Epidemiol Infect.* 2016;144(7):1528-37.
23. Sharp A, Coles S, Pegorie M, et al. Vaccination strategies for control of community outbreaks of hepatitis A: A comparison of two outbreaks in England. *Vaccine.* 2019;37(11):1521-7.
24. Generalitat de Catalunya. Nota informativa sobre la normalització de l'ús de la vacuna contra l'hepatitis A en adults (HA).

## FIGURAS

### Organización genómica del virus de la hepatitis A



- Nucleocapside icosaédrico no recubierto de 27 nm que expresa un único antígeno (HAAg) y una cadena de ARN lineal con una longitud de 7474 nucleótidos (7,5 Kb).
- Tres regiones
- 4 proteínas estructurales y 7 no estructurales
- 1 Proteasa y ARN polimerasa

Seis genotipos sin claras diferencias biológicas entre ellos. Un único serotipo

Figura 1. Características del virus de la hepatitis A.

### Prevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis A.

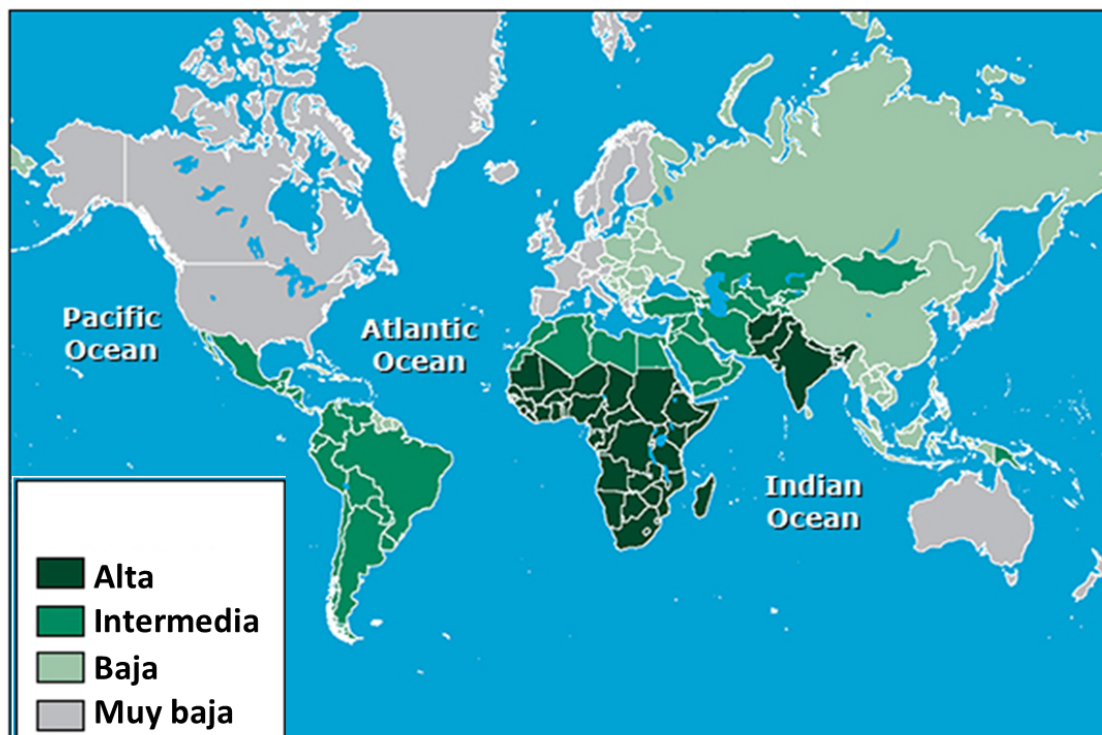
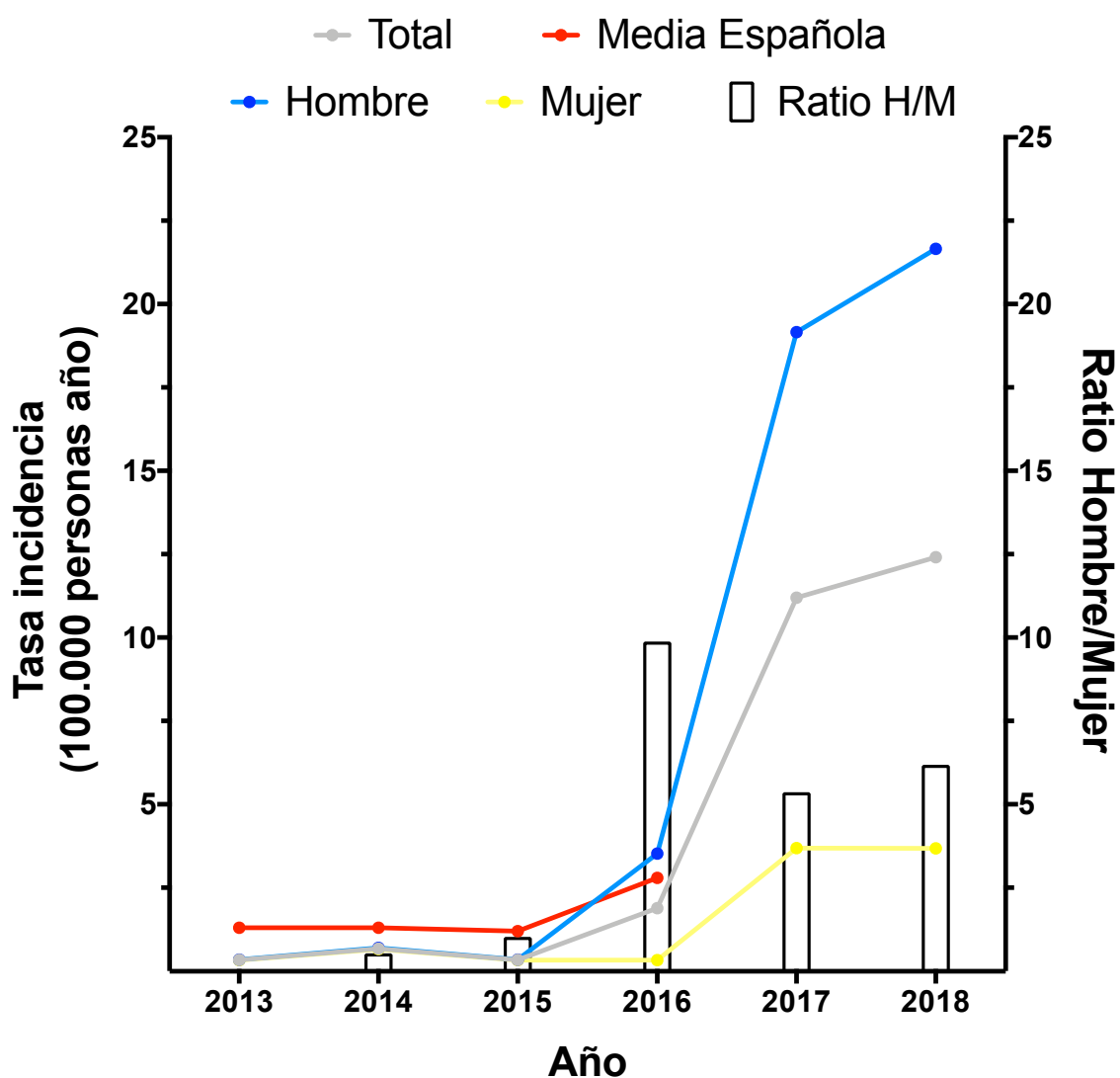


Figura 2. Distribución geográfica del virus de la hepatitis A.



|                             | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017  | 2018  |
|-----------------------------|------|------|------|------|-------|-------|
| Incidencia global España    | 1,3  | 1,3  | 1,2  | 2,8  |       |       |
| Incidencia global Cantabria | 0,34 | 0,68 | 0,34 | 1,89 | 11,2  | 12,41 |
| Incidencia varón Cantabria  | 0,35 | 0,70 | 0,35 | 3,53 | 19,16 | 21,66 |
| Incidencia mujer Cantabria  | 0,33 | 0,66 | 0,33 | 0,33 | 3,69  | 3,68  |
| Ratio hombre-mujer          |      | 0,49 | 0,98 | 9,84 | 5,32  | 6,14  |

**Figura 3. Número de casos de hepatitis aguda A por 100.000 personas-año (número total y por género) en Cantabria desde el 1 de enero de 2013 al 19 de septiembre de 2018.** La línea roja refleja la incidencia correspondiente a la media española hasta el 2016 por no existir más datos oficiales más allá de esta fecha. Las barras reflejan el ratio hombre-mujer en cada año en Cantabria. En el año 2013 no se pudo calcular por no existir casos en mujeres > 15 años.

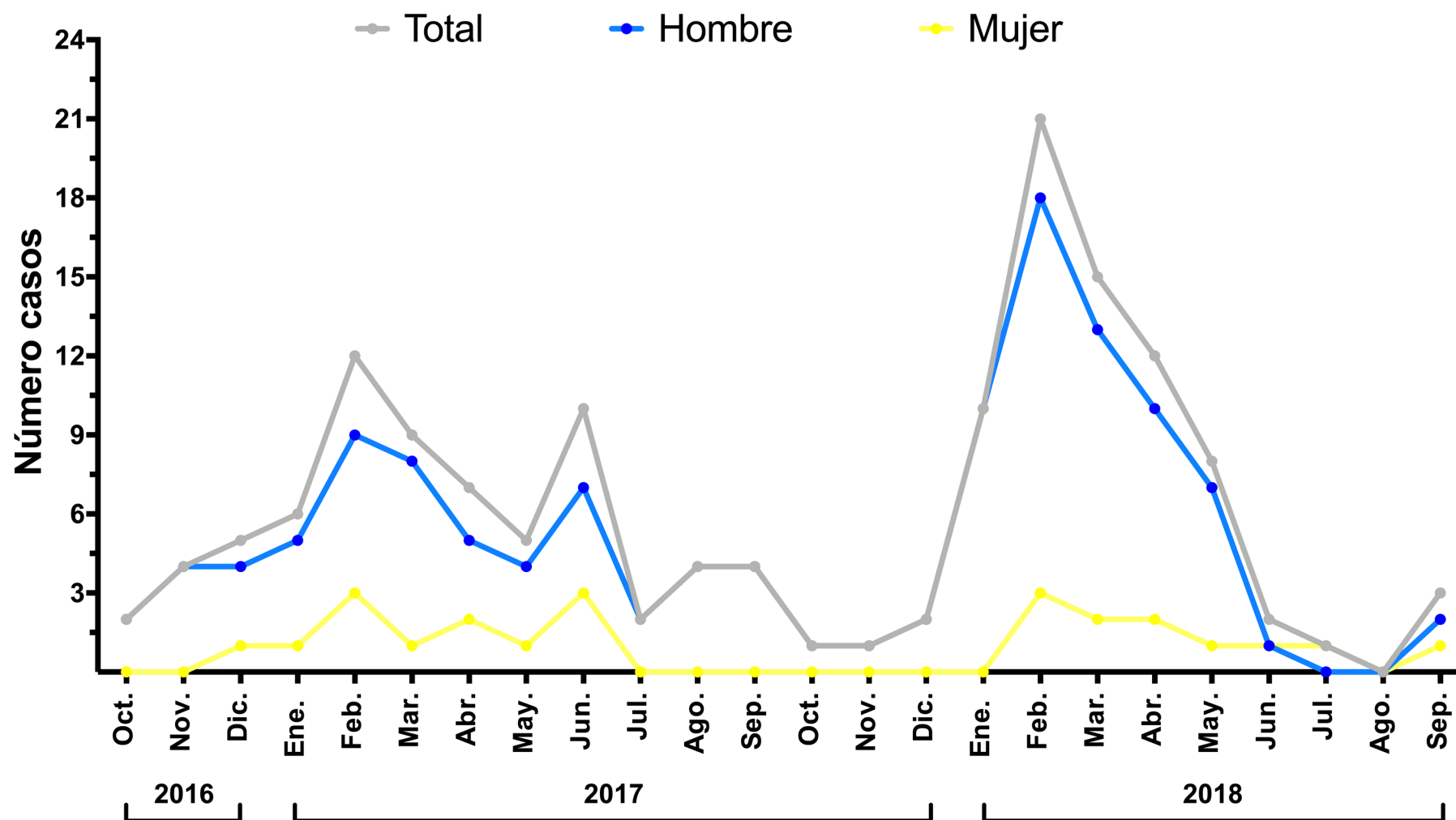


Figura 4. Número de casos al mes de hepatitis aguda A (total y por género) durante el segundo periodo (junio de 2016- septiembre 2018). De junio a septiembre de 2016 no hubo ningún caso.

## TABLAS

**Tabla 1. Características clínicas y epidemiológicas de la hepatitis aguda A.**

| <b>Variables *</b>                    | <b>Población total<br/>(n=156)</b> | <b>Enero 2013-<br/>mayo 2016<br/>(n=8)</b> | <b>Junio 2016-<br/>septiembre 2018<br/>(n=148)</b> | <b>P</b>     |
|---------------------------------------|------------------------------------|--|--|--------------|
| Edad                                  | 32,9 (24,3-42,0)                   | 28,5 (13,7-41,2)                           | 33,0 (24,6-42,0)                                   | 0,405        |
| Sexo                                  |                                    |  |  | <b>0,031</b> |
| Hombre                                | 129 (82,7)                         | 4 (50,0)                                   | 125 (84,5)   |              |
| Mujer                                 | 27 (17,3)                          | 4 (50,0)                                   | 23 (15,5)  |              |
| Raza                                  |                                    |  |  | 0,080        |
| Caucásico                             | 152 (97,4)                         | 7 (87,5)                                   | 145 (98)   |              |
| Latino                                | 1 (0,6)                            | 0 (0)                                      | 1 (0,7)  |              |
| Árabe                                 | 3 (1,9)                            | 1 (12,5)                                   | 2 (1,4)  |              |
| País                                  |                                    |  |  | 0,274        |
| España                                | 150 (96,2)                         | 7 (87,5)                                   | 143 (96,6)   |              |
| Marruecos                             | 3 (1,9)                            | 1 (12,5)                                   | 2 (1,4)  |              |
| Bulgaria                              | 1 (0,6)                            | 0 (0)                                      | 1 (0,7)  |              |
| Perú                                  | 1 (0,6)                            | 0 (0)                                      | 1 (0,7)  |              |
| Ucrania                               | 1 (0,6)                            | 0 (0)                                      | 1 (0,7)  |              |
| Hepatopatía crónica                   | 2 (1,3)                            | 0 (0)                                      | 2 (1,4)  | 1            |
| Hospital referencia                   |                                    |  |  | 0,936        |
| HUMV                                  | 132 (84,6)                         | 7 (87,5)                                   | 125 (84,5)   |              |
| Sierrallana                           | 2 (1,3)                            | 0 (0)                                      | 2 (1,4)  |              |
| Laredo                                | 22 (14,1)                          | 1 (12,5)                                   | 21 (14,4)  |              |
| Mecanismo transmisión<br>(N0/N58) †   |                                    |  |  |              |
| Sexual                                | 28 (17,9)                          |  | 28 (48,3)  |              |
| Agua y alimentos                      | 1 (0,6)                            |  | 1 (1,7)  |              |
| Contacto infectado                    | 28 (17,9)                          |  | 28 (48,3)  |              |
| ADVP                                  | 1 (0,6)                            |  | 1 (1,7)  |              |
| Viajes a zonas endémicas<br>(N0/N1) † | 1 (0,6)                            |  | 1 (100)  |              |
| Orientación sexual (N0/N42) †         |                                    |  |  |              |
| Heterosexual                          | 11 (7,1)                           |  | 11 (26,2)  |              |
| Homosexual                            | 31 (19,9)                          |  | 31 (73,8)  |              |
| VHC (N8/N147) ‡                       | 0 (0)                              | 0 (0)                                      | 0 (0)  | 1            |
| ETS previa o concomitante             | 31 (19,9)                          | 0 (0)                                      | 31 (20,9)  | 0,358        |
| VHB (N8/N147) ‡                       |                                    |  |  | 0,803        |
| No                                    | 113 (72,4)                         | 6 (75,0)                                   | 107 (72,8)   |              |
| Vacunada                              | 28 (17,9)                          | 2 (25,0)                                   | 26 (17,7)  |              |
| Pasada                                | 13 (8,3)                           | 0 (0)                                      | 13 (8,8)   |              |
| Activa                                | 1 (0,6)                            | 0 (0)                                      | 1 (0,7)  |              |
| Infección VIH (N8/N147) ‡             | 15 (9,6)                           | 0 (0)                                      | 15 (10,2)  | 1            |

|                                  |            |          |            |       |
|----------------------------------|------------|----------|------------|-------|
| Sífilis (N8/N147) ‡              |            |          |            | 0,516 |
| Previa                           | 16 (10,3)  | 0 (0)    | 16 (10,9)  |       |
| Concomitante                     | 5 (3,2)    | 0 (0)    | 5 (3,4)    |       |
| Clamidia (N8/N147) ‡             |            |          |            | 0,946 |
| Previa                           | 1 (0,6)    | 0 (0)    | 1 (0,7)    |       |
| Concomitante                     | 1 (0,6)    | 0 (0)    | 1 (0,7)    |       |
| Gonococo (N8/N147) ‡             |            |          |            | 1     |
| Previa                           | 2 (1,3)    | 0 (0)    | 2 (1,4)    |       |
| Concomitante                     | 0 (0)      | 0 (0)    | 0 (0)      |       |
| Presentación clínica (N7/N147) ‡ |            |          |            | 1     |
| Anictérica                       | 23 (14,7)  | 1 (14,3) | 22 (15,0)  |       |
| Ictérica                         | 131 (84)   | 6 (85,7) | 125 (85,0) |       |
| Curso recidivante (N8/N147) ‡    | 4 (2,6)    | 0 (0)    | 4 (2,7)    | 1     |
| Manifestaciones extrahepáticas   | 0 (0)      | 0 (0)    | 0 (0)      | 1     |
| Hepatitis autoinmune posterior   | 0 (0)      | 0 (0)    | 0 (0)      | 1     |
| Ingreso hospitalario (N8/N147) ‡ |            |          |            | 0,731 |
| Urgencias                        | 27 (17,3)  | 2 (25,0) | 25 (17,0)  |       |
| Planta                           | 34 (21,8)  | 1 (12,5) | 33 (22,4)  |       |
| Gravedad (N7/N140) ‡             |            |          |            | 0,598 |
| No grave                         | 129 (82,7) | 7 (100)  | 122 (87,1) |       |
| Grave                            | 18 (11,5)  | 0 (0)    | 18 (12,9)  |       |
| Prueba imagen                    |            |          |            | 0,387 |
| No                               | 36 (23,1)  | 3 (37,5) | 33 (22,3)  |       |
| Sí                               | 120 (76,9) | 5 (62,5) | 115 (77,7) |       |

\* Las variables cualitativas se expresan en números absolutos y porcentajes, y las cuantitativas a través de la mediana y rango intercuartílico.

† La revisión de la historia clínica no permitió recoger de forma completa estas variables en todos los pacientes, y en ninguno de los del primer periodo, por lo que no se pueden realizar comparaciones.

‡ Representa el número de pacientes con cada variable disponible dentro de cada grupo. Si está disponible en todos los pacientes no se especifica.

Abreviaturas: HUMV: hospital universitario Marqués de Valdecilla; ETS: enfermedad de transmisión sexual; VHC: virus de la hepatitis C; VHB: virus de la hepatitis B; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; ADVP: adictos a drogas vía parenteral.

**Tabla 2. Perfil bioquímico de la hepatitis aguda A**

| Variables *   | Población total<br>(n=156) | Enero 2013-<br>mayo 2016<br>(n=8) | Junio 2016-<br>septiembre 2018<br>(n=148) | P                |
|---|----------------------------|-----------------------------------|---|------------------|
| Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /μL)                           | 5,4 (4,4-6,8)              | 5,0 (4,1-8,1)                     | 5,4 (4,4-6,7)                             | 0,743            |
| Hemoglobina (g/dl)  | 14,9 (14,1-15,8)           | 14,4 (12,7-16,0)                  | 14,9 (14,2-15,8)                          | 0,292            |
| Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /μL)                            | 189,0 (153-229)            | 219,0 (147-358)                   | 188,5 (153-228)                           | <b>0,049</b>     |
| Actividad protrombina (%)<br>(N7/N140) †                    | 72,0 (15,6)                | 76,0 (13,03)                      | 71,5 (15,7)                               | 0,665            |
| INR (N6/138) †  | 1,3 (1,2-1,4)              | 1,2 (1,1-1,4)                     | 1,3 (1,2-1,4)                             | 0,492            |
| Creatinina (mg/dl) (N8/142) †                               | 0,8 (0,7-0,9)              | 0,6 (0,4-0,8)                     | 0,8 (0,7-0,9)                             | <b>0,003</b>     |
| ALT (U/L)   | 2637,5<br>(1744-2490)      | 3453,0<br>(2343-4030)             | 2587,0<br>(1721-3951)                     | 0,955            |
| AST (U/L)   | 1520,0<br>(700-2490)       | 2111,0<br>(1033-2907)             | 1496,5<br>(681-2359)                      | 0,614            |
| GGT (U/L) (N8/N146) †                                       | 264,0 (161-409)            | 245,0 (178-387)                   | 264,0 (159-411)                           | 0,623            |
| Fosfatasa alcalina (U/L)<br>(N8/142) †                      | 198,0 (148-268)            | 262,0 (211-610)                   | 195,5 (144-261)                           | <b>&lt;0,001</b> |
| Bilirrubina (mg/dl) (N7/N147) †                             | 5,6 (2,9)                  | 5,5 (2,0)                         | 5,6 (3,0)                                 | 0,669            |
| Albúmina (g/dl) (N8/132) †                                  | 3,9 (0,4)                  | 4,1 (0,4)                         | 3,9 (0,4)                                 | 0,250            |
| Tiempo normalización perfil<br>hepático (semanas) (N8/85) † | 18,4 (9,0-32,5)            | 12,6 (4,2-36,7)                   | 20,0 (9,2-32,5)                           | 0,843            |

\* Las variables cuantitativas se expresan a través de la media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico.

† Representa el número de pacientes con cada variable disponible dentro de cada grupo. Si está disponible en todos los pacientes no se especifica.

Abreviaturas: INR: índice internacional normalizado; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; GGT: gamma glutamil transpeptidasa



**Tabla 3. Características clínico-epidemiológicas de la hepatitis aguda A de acuerdo con su gravedad**

| <b>Variables*</b>                 | <b>No grave<br/>(n=129)</b> | <b>Grave<br/>(n=18)</b> | <b>p</b>     |
|-----------------------------------|-----------------------------|-------------------------|--------------|
| Edad                              | 32,9 (24,8-41,2)            | 41,8 (29,9-46,2)        | <b>0,029</b> |
| Sexo                              |                             |                         | 1            |
| Hombre                            | 108 (83,7)                  | 15 (83,3)               |              |
| Mujer                             | 21 (16,3)                   | 3 (16,7)                |              |
| Raza                              |                             |                         | 0,808        |
| Caucásico                         | 126 (97,7)                  | 18 (100)                |              |
| Latino                            | 1 (0,8)                     | 0 (0)                   |              |
| Árabe                             | 2 (1,6)                     | 0 (0)                   |              |
| País                              |                             |                         | 0,102        |
| España                            | 125 (96,9)                  | 17 (94,4)               |              |
| Marruecos                         | 2 (1,6)                     | 0 (0)                   |              |
| Bulgaria                          | 1 (0,8)                     | 0 (0)                   |              |
| Perú                              | 1 (0,8)                     | 0 (0)                   |              |
| Ucrania                           | 0 (0)                       | 1 (0,8)                 |              |
| ETS concomitante                  | 17 (13,2)                   | 2 (11,1)                | 1            |
| VHB activa                        | 0 (0)                       | 1 (5,6)                 | 0,122        |
| Infección VIH                     | 15 (11,6)                   | 0 (0)                   | 0,217        |
| Sífilis concomitante              | 4 (3,1)                     | 1 (5,6)                 | 0,485        |
| Clamidia concomitante             | 0 (0)                       | 1 (5,6)                 | 0,122        |
| Clínica                           |                             |                         | 0,469        |
| Anictérica                        | 19 (14,7)                   | 1 (5,6)                 |              |
| Ictérica                          | 110 (85,3)                  | 17 (94,4)               |              |
| Recidivante                       |                             |                         | 0,326        |
| No                                | 127 (98,4)                  | 17 (94,4)               |              |
| Sí                                | 2 (1,6)                     | 1 (5,6)                 |              |
| Transmisión (N43/N10) †           |                             |                         | 0,291        |
| Sexual                            | 20 (46,5)                   | 8 (80,0)                |              |
| Agua y alimentos                  | 1 (2,3)                     | 0 (0)                   |              |
| Contacto infectado                | 21 (48,8)                   | 2 (20,0)                |              |
| ADVP                              | 1 (2,3)                     | 0 (0)                   |              |
| Orientación sexual<br>(N31/N11) † |                             |                         | 1            |
| Heterosexual                      | 8 (25,8)                    | 3 (27,3)                |              |
| Homosexual                        | 23 (74,2)                   | 8 (72,7)                |              |
| Hepatopatía crónica               |                             |                         | 0,231        |
| No                                | 128 (99,2)                  | 17 (94,4)               |              |
| HC sin cirrosis                   | 1 (0,8)                     | 1 (5,6)                 |              |
| Periodo                           |                             |                         | 0,598        |
| 2013-2016                         | 7 (5,4)                     | 0 (0)                   |              |
| 2016-2018                         | 122 (94,6)                  | 18 (100)                |              |

---

\* Las variables cualitativas se expresan en números absolutos y porcentajes, y las cuantitativas a través de la media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico.

† Representa el número de pacientes con cada variable disponible dentro de cada grupo. Si está disponible en todos los pacientes no se especifica.

Abreviaturas: ETS: enfermedad de transmisión sexual; VHB: virus de la hepatitis B; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; ADVP: adictos a drogas vía parenteral.

---

**Tabla 4. Perfil bioquímico de la hepatitis aguda A según gravedad**

| <b>Variables*</b>   | <b>No grave<br/>(n=129)</b> | <b>Grave<br/>(n=18)</b> | <b>p</b>         |
|---|-----------------------------|-------------------------|------------------|
| Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /μL)                             | 5,3 (4,4-6,8)               | 5,6 (4,5-6,6)           | 0,666            |
| Hemoglobina (g/dl)  | 14,9 (1,6)                  | 15,3 (1,6)              | 0,546            |
| Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /μL)                              | 189,0 (158-231)             | 175,5 (133-212)         | 0,079            |
| Actividad protrombina (%)                                     | 74,0 (11,7)                 | 43,5 (8,4)              | <b>&lt;0,001</b> |
| INR (N126/N18) †  | 1,2 (0,14)                  | 1,8 (0,4)               | <b>&lt;0,001</b> |
| Creatinina (mg/dl) (N127/17) †                                | 0,8 (0,2)                   | 0,8 (0,1)               | 0,588            |
| ALT (U/L)   | 2575,0 (1748-3651)          | 5679,0 (3380-7919)      | <b>&lt;0,001</b> |
| AST (U/L)   | 1431,0 (642-2096)           | 3900,0 (2522-5307)      | <b>&lt;0,001</b> |
| GGT (U/L) (N128/18) †   | 275,0 (189)                 | 324,5 (164-423)         | 0,858            |
| Fosfatasa alcalina (U/L)<br>(N126/N18) †                      | 201,5 (157-282)             | 165,0 (138-213)         | <b>&lt;0,001</b> |
| Bilirrubina (mg/dl)   | 5,6 (3,4-7,3)               | 7,5 (4,2-9,2)           | <b>0,023</b>     |
| Albúmina (g/dl) (N118/17) †                                   | 3,9 (0,4)                   | 3,4 (0,6)               | <b>0,006</b>     |
| Tiempo normalización perfil<br>hepático (semanas) (N78/N12) † | 17,9 (9,1-30,1)             | 23,4 (15,3-39,7)        | 0,218            |

\* Las variables se expresan a través de la media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico.

† Representa el número de pacientes con cada variable disponible dentro de cada grupo. Si está disponible en todos los pacientes no se especifica.

Abreviaturas: INR: índice internacional normalizado; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; GGT: gamma glutamil transpeptidasa

**Tabla 5. Regresión logística multivariante de los factores asociados a hepatitis aguda grave**

| <b>Variables</b> | <b>OR (IC 95%)</b>  | <b>p</b>         |
|------------------|---------------------|------------------|
| Edad             | 1,00 (0,93-1,07)    | 0,928            |
| AST              | 1,001 (1,001-1,002) | <b>&lt;0,001</b> |
| Bilirrubina      | 1,41 (1,08-1,85)    | <b>0,012</b>     |
| Albúmina         | 0,14 (0,03-0,77)    | <b>0,024</b>     |